

Mepolizumab (Bosatria)

vid svår eosinofil astma hos vuxna med tidigare exacerbationer och/eller beroende av systemiska glukokortikoider

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2015-03-13

Datum för leverans: 2015-04-22

Detta dokument är utformat för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen mycket knapphändig innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför behandlas med försiktighet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Dokumentet är främst ämnat för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinator (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Mepolizumab (Bosatria) från GlaxoSmithKline är en humaniserad, monoklonal IgG1-antikropp som binder till interleukin-5 (IL-5). Därmed hindrar mepolizumab IL-5 från att binda till sin receptor på eosinofila granulocyter, vilket leder till att nivån eosinofila granulocyter i blod, vävnad och sputum minskar [1].

Sökt indikation till FDA utgörs av tilläggsunderhållsbehandling vid svår eosinofil astma hos patienter från 12 års ålder med tidigare exacerbationer [1]. Den indikation som söktes hos EMA är tilläggsbehandling vid svår eosinofil astma hos vuxna med tidigare exacerbationer och/eller beroende av systemiska glukokortikoider [1]. Mepolizumab ges som subcutan injektion i en dos på 100 mg var fjärde vecka [1].

Förväntat godkännande

Registreringsansökan lämnades in till EMA i november 2014 [1]. Ett möjligt godkännande skulle därmed kunna bli aktuellt i slutet av 2015.

Kliniskt behov och patientpopulation

Prevalensen av astma i Sverige är cirka 10 procent [2]. Av alla astmatiker uppskattas cirka fem procent ha behandlingsrefraktär astma [3]. Det skulle innebära att cirka 50 000 astmatiker har behandlingsrefraktär astma. Sannolikt är det dock bara en bråkdel av dessa som uppfyller de inklusionskriterier som använts i studierna.

Andra möjliga tillstånd där mepolizumab kan förväntas provas utanför indikation är vissa vaskuliter och kanske hypereosinofilt syndrom, där dagens behandling innebär höga steroiddoser under lång tid.

Förskrivarkategori

Svår eosinofil astma handläggs i princip uteslutande av specialister i allergologi och/eller lungmedicin och eventuellt invärtesmedicin, beroende på var i landet patienten är bosatt.

Rekommenderad behandling idag

Den patientgrupp som kan komma ifråga för behandling med mepolizumab utgörs av vissa patienter på steg 5 i Läke-medelsverkets behandlingsstrappa [2]. De har förutom full inhalationsbehandling i form av hög dos inhalationssteroid i kombination med långverkande beta-2-stimulerare ofta också den perorala antileukotrienen montelukast samt ibland även peroralt teofyllin. Dessutom behandlas de med perorala glukokortikoider eller i vissa fall andra immunsupprimerande läkemedel. En grupp av dessa patienter, med kroniskt nedsatt lungfunktion och allergisk astma med perent allergen, behandlas med anti-IgE antikroppen omalizumab.

I dagsläget finns inget annat läkemedel godkänt på exakt den indikation som söks för mepolizumab.

Klinisk effekt

I en randomiserad dubbelblind multicenterstudie (SIRIUS, 115575; NCT01691508) undersöktes effekten av tilläggsbehandling med mepolizumab 100 mg subcutant jämfört med placebo var fjärde vecka i tjugo veckor som tilläggsbehandling till patienter med svår eosinofil astma [4]. Primärt effektmått var graden av reduktion av dosen systemisk glukokortikoid. Inkluderade patienter hade behandlats med dagliga perorala glukokortikoider i minst sex månader, utöver hög dos inhalationssteroid samt symtomlindrande läkemedel.

Efter en inledande fas då nedtrappning till den lägsta effektiva glukokortikoiddosen genomfördes, optimeringsfasen, inleddes behandling med studieläkemedlen. De patienter som inkluderades hade eosinofiler i perifert blod motsvarande minst 150 celler per mikroliter under optimeringsfasen eller minst 300 celler per mikroliter under föregående år. Efter fyra veckor inleddes nedtrappning av perorala glukokortikoider efter ett definierat schema.

Nedtrappningen fortsatte i sexton veckor, och efter ytterligare fyra veckor (fyra veckor efter sista administreringen av studieläkemedlet) genomfördes mätningarna av effekterna. Se detaljer i Tabell 1. Medianen för den procentuella glukokortikoidminskningen var 50 procent i mepolizumabgruppen mot noll procent i placebogruppen ($p = 0,007$). Bortfallet i de båda grupperna var av jämförbar storlek och berodde huvudsakligen på biverkningar ("adverse events"). Författarna uppger att säkerheten för mepolizumab var jämförbar med placebo, men med tanke på studiens låga patientantal och korta duration torde inte några säkra slutsatser kunna dras avseende säkerheten.

I studien Mepolizumab as Adjunctive Therapy in Patients with Severe Asthma (MENSA, 115588, NCT01691521) [5], randomiserades patienterna till behandling med mepolizumab 75 mg intravenöst, 100 mg subkutant eller placebo var fjärde vecka i 32 veckor. De patienter som inkluderades hade eosinofiler i perifert blod motsvarande minst 150 celler per mikroliter under screeningperioden eller minst 300 celler per mikroliter under föregående år, hög dos inhalationssteroider samt minst två exacerbationer som krävt perorala glukokortikoider under föregående år. Primärt effektmått var exacerbationsfrekvens (se Tabell 1).

En studie av olika doseringars effekt på exacerbationsfrekvensen vid svår okontrollerad refraktär astma (DREAM, 112997, NCT01000506) [6] finns också publicerad. Där randomiserades 621 patienter med eosinofil astma som uppfyllde ATS kriterier för refraktär astma till placebo, eller mepolizumab intravenöst i tre olika doseringar: 75, 250 eller 750 mg var fjärde vecka. Tretton infusioner gavs. I den studien sågs minskad frekvens exacerbationer i de mepolizumabbehandlade grupperna, och författarna konkluderade att den lägsta dosen,

75 mg, föreföll tillräcklig för att ge nära maximal effekt. Däremot saknades signifikanta effekter på lungfunktionsmätningar, astmakontroll och astmaspecifik hälsorelaterad livskvalitet i den studien. Långtidssäkerhet studeras i en öppen förlängning (MEA115666, NCT01691859).

Det finns en publicerad studie på astmatiker som inte uppfyllde ovanstående studiers inklusionskriterier avseende eosinofili respektive exacerbationer, där man inte kunde påvisa någon klinisk förbättring i samband med behandling med i.v. mepolizumab [7].

Efter utsättning av mepolizumab har astmasymtom och exacerbationsfrekvens setts stiga igen under de första tre till sex månaderna [8].

Tabell 1: Pivotala studier

	SIRIUS [4]	MENSA [5]*
Antal pat	135	576
Medelålder (år)	50	49-51
FEV1 (medel, % av förväntat)	58-59	59-62
Andel av pat. med kontinuerliga p.o. glukokortikoider	100 %	25 %
Jämförelsearmar	mepolizumab vs placebo	mepolizumab vs placebo
Andel kvinnor (%)	64 vs 45	60 vs 56
Dos	100 mg s.c. var 4:e v.	100 mg s.c. var 4:e v.
Uppföljningstid	20 v	32 v
Primär utfallsvariabel	Minskning av glukokortikoiddos	Frekvens av kliniskt signifikanta exacerbationer
Minskning av glukokortikoiddos (OR**)	2,39 (p=0,008)	Ej studerat.
Exacerbationer/år	1,44 vs 2,12 (p=0,04)	0,81 vs 1,75 (p<0,001)
Astmakontroll (mätt med ACQ-5, skillnad mellan grupperna)	-0,52 (p=0,004)	-0,44 (p<0,001)
Hälsostatus (SGRQ, skillnad mellan grupperna)	-5,8 (p=0,02)	-7 (p<0,001)
Bortfall	4 % vs 6 %	5 % vs 6 %

* Endast gruppen med s.c. mepolizumab medtagen i jämförelsen

** OR oddskvot mepolizumab vs placebo

Kliniska observanda

I SIRIUS-studien utvecklade sex patienter antikroppar mot mepolizumab, varav en patients antikroppar var neutraliserande [4]. Inga allvarliga händelser kopplades dock till utvecklingen av antikroppar. I MENSA-studien utvecklade fem procent av patienterna som fick mepolizumab subkutant och två procent i placebogruppen antikroppar mot mepolizumab [5]. Inga av dessa var neutraliserande antikroppar.

Allmänt kan sägas att hittills publicerade data omfattar för få patienter och för kort tid för att man ska kunna uttala sig om långtidseffekt och säkerhet. Långtidssäkerheten studeras i en öppen förlängning av SIRIUS och MENSA-studierna (MEA115661, NCT01842607).

I den patientgrupp som kan vara aktuell för behandling med läkemedlet finns kvinnor i fertil ålder. Eventuella risker i samband med graviditet och amning är okända, vilket gör att läkemedlet bör undvikas av gravida och ammande.

I praktisk sjukvård kan det ibland vara svårt att skilja patienter som verkligen uppfyller kriterierna för behandlingsrefraktär astma från patienter som har okontrollerad astma på grund av exempelvis varierande följsamhet till underhållsbehandlingen.

Andra avslutade och pågående studier

Endast randomiserade studier listade på www.clinicaltrials.gov [9] och/eller i GlaxoSmithKlines prövningsdatabas [10] ingår i nedanstående genomgång, och små studier av farmakokinetik-farmakodynamik är inte medtagna.

Genetiska aspekter på behandlingssvaret i DREAM-studien studeras i MEA117395 (PGx6470) och motsvarande från MENSA har studerats i MEA201318 (PGx7530).

I en särskild studie inom den öppna förlängningen av SIRIUS- och MENSA-studierna studeras en undergrupp med anamnes på livshotande/svårt handikappande astma (201312, NCT02135692).

Dessutom listas följande studier:

- 200227 (HO-13-9058): indirekt behandling jämförelse mellan mepolizumab och omalizumab hos vuxna och barn från 12 års ålder med svår astma.
- 200862 (NCT02281318): randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 24 veckor lång multicenterstudie för att utvärdera effekt och säkerhet av tilläggsbehandling med mepolizumab till patienter med svår eosinofil astma på markörer för astmakontroll.
- 201357: Sjukvårdsanvändning och kostnader associerade med mepolizumab jämfört med placebo i klinisk prövningsmiljö.
- NCT01520051: Randomiserad, placebokontrollerad studie av effekten av mepolizumab på rhinovirusinducerade astmaexacerbationer.

Mepolizumab studeras också på indikationerna eosinofil KOL (fas III), eosinofil granulomatös polyangiit (fas III), hypereosinofilt syndrom (fas III), eosinofil oesofagit (fas II), bilateral näspolypos (fas II) [9,10] och bullös pemfigoid (fas II)[9].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Reslizumab (Cephalon, Teva, fas III)[9] och benralizumab (AstraZeneca, fas III)[9] är två andra antikroppar mot IL-5, som studeras vid eosinofil astma.

Kostnad

Kostnaden är i dagsläget okänd. Då omalizumab (Xolair) används på liknande indikation och ingår i läkemedelsförmånen kan företaget förväntas lämna in förmånsansökan till TLV.

Xolair doseras baserat på utgångsvärdet för halten IgE och kroppsvikt. Beräknad årskostnad för Xolair ligger mellan 22 200 kronor och 177 000 kronor per patient (pris TLV mars 2015).

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Behandlingen, som blir en tilläggsbehandling, kan förväntas medföra höga läkemedelskostnader, men patientgruppen förväntas vara en mycket liten grupp men med hög

sjukvårdskonsumtion och sannolikt nedsatt arbetsförmåga. Om några av dessa individer kunde få bättre astmakontroll skulle kanske deras sjukvårdsbehov minska och deras arbetsförmåga öka. Detta skulle kunna medföra såväl hälsoekonomiska som samhällsekonomiska fördelar. Då patientgruppen är liten är det osannolikt att vårdens organisation skulle påverkas på ett avgörande sätt. Administrering av drogen skiljer sig inte i väsentliga delar från den i vården redan etablerade behandlingen med AK mot IgE (Xolair).

Uppföljningsmöjligheter

Det finns idag ett luftvägsregister [11], där patienter med astma kan dokumenteras och följas upp strukturerat. Det håller för närvarande på att implementeras. Astmakontroll, astmaspecifik hälsorelaterad livskvalitet, läkemedelsbehandling och exacerbationer bör följas upp.

Försäljning kan följas med sedvanlig läkemedelsstatistik.

Andra marknader

Läkemedlet finns inte godkänt på några andra marknader, men företaget uppger att godkännande kommer att sökas i fler länder under 2015 [1].

Troliga framtida försäljningsargument

Dave Allen, Head, Respiratory Therapy Area Unit, R&D at GSK, said, “Severe asthma can have serious health consequences and for patients with elevated eosinophil levels whose disease remains uncontrolled despite taking medication, there are few treatment options. With the regulatory filings announced today, we are taking a further step towards making mepolizumab available for this difficult-to-treat group.”[12].

Författare

Eva Wikström Jonsson,
Docent, överläkare
Klinisk farmakologi,
Karolinska universitetssjukhuset.
Stockholm

Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för luftvägs- och allergisjukdomar.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga kända. Eva Wikström Jonsson är medlem i Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för luftvägs- och allergisjukdomar.

Referenser

1. Pressrelease: GSK announces regulatory submissions for mepolizumab in severe eosinophilic asthma 2014-11-05 <http://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/2014/gsk-announces-regulatory-submissions-for-mepolizumab-in-severe-eosinophilic-asthma/>
2. Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer vid astma 2007.
3. Mepolizumab for severe refractory eosinophilic asthma – first line. Horizon Scanning Centre 20014. <http://www.hsc.nihr.ac.uk>
4. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CH, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma N Engl J Med 2014; 371: 1189-1197.
5. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz L, Keene ON, Yancey SW, Chanez P. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. N Engl J Med 2014;371: 1198-1207.
6. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012; 380: 651–59.
7. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, Robinson D, Wenzel S, Busse W, Hansel TT, Barnes NC. A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Mepolizumab in Patients with Moderate Persistent Asthma Am J Respir Crit Care Med 2007;176: 1062–1071.
8. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Ortega H, Pavord ID. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: A 12-month follow-up analysis. J Allergy Clin Immunol 2013;133(3):921-923.
9. www.clinicaltrials.gov hämtat 2015-02-25
10. GSKs register över kliniska prövningar <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/compounds/mepolizumab#ps> hämtat 2015-02-25
11. Om luftvägsregistret. <https://stratum.registercentrum.se/#!/page?id=1674>
12. Masangkay EG. GSK Files With FDA And EMA For Mepolizumab In Asthma. <http://www.outsourcedpharma.com/doc/gsk-files-with-fda-and-ema-for-mepolizumab-in-asthma-0001>